

# Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril\*

## Pharmaceutical equivalence evaluation in captopril tablets

Leda Maria Linsbinski<sup>1</sup>; Carlo Ralph de Musis<sup>2</sup> & Sílvia Regina Pengo Machado<sup>3</sup>

**RESUMO** – A adoção de medidas para a verificação da qualidade dos medicamentos deve ser uma preocupação constante dos consumidores e das agências reguladoras oficiais. Com a entrada de medicamentos genéricos e similares no mercado, levantou-se o questionamento se esses remédios teriam os mesmos resultados das marcas já consagradas. Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a equivalência farmacêutica entre os comprimidos de captopril 25mg distribuídos na rede básica do Sistema Único de Saúde (SUS) em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, medicamento similar do genérico produzido pelo Medley S.A. Indústria Farmacêutica e do Capoten, produzido pela Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., medicamento de referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. As amostras foram analisadas em relação ao peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de conteúdo, dissolução e perfil de dissolução do fármaco *in vitro*. Todas as amostras analisadas nos ensaios de determinação do peso médio, do tempo de desintegração e dissolução foram aprovadas, segundo a Farmacopéia Brasileira. Em relação à friabilidade, apenas o medicamento genérico apresentou-se fora das especificações, com uma perda de massa acima da permitida. No teste de uniformidade de conteúdo, foi evidenciado teor de fármaco acima do limite permitido no medicamento similar. Os dados referentes à curva de dissolução dos medicamentos *in vitro* mostraram que houve uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os perfis de dissolução do fármaco do similar e genérico para medicamento de referência. Assim, é possível afirmar que os medicamentos, similar e genérico testados, não podem ser considerados equivalentes farmacêuticos do medicamento de referência.

**PALAVRAS-CHAVE** – Captopril, equivalência farmacêutica, comprimidos.

**SUMMARY** – The adoption of ways to check the pharmaceutical quality should be to costumers concern and to the health surveillance agencies. As long as the generic and similar medicines implementation was presented in the market, questions about their efficiency compared to the labelled drugs emerged. Stated thus, this study aimed to assess the pharmaceutical equivalence among the captopryl 25mg tablets distributed by the Public Healthy System in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil, a similar drug produced by Medley Pharmaceutical Industry S.A. and Capoten, produced by Bristol-Myers Squibb Co., as the reference product by The National Healthy Surveillance Agency (ANVISA). The analysis consisted in comparing its mean weight, friability, disintegration time, content uniformity, *in vitro* dissolution and drug dissolution profile. All the samples were approved in tests that measured their mean weight, disintegration time and dissolution according to the Brazilian Pharmacopeia. In relation to friability, only the generic drug was out of the specifications, losing weight over the permissible. In the content uniformity test, the similar drug showed higher substance proportion than permitted. The data referred to the *in vitro* drug dissolution profile showed significant difference ( $p < 0.05$ ) among the similar and generic drugs in comparison to Capoten. Therefore, it is permitted to attest that the analyzed generic and similar drugs cannot be considered pharmaceutical equivalents to the reference product.

**KEYWORDS** – Captopril, pharmaceutical equivalence, tablets.

## INTRODUÇÃO

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência farmacêutica entre os mesmos, geralmente assegurado pela comprovação da equivalência terapêutica, da bioequivalência e das Boas Práticas de Fabricação e controle de qualidade (STORPIRTI & *et al.*<sup>21</sup>). A equivalência farmacêutica

entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapêuticamente ativa) na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (SHARGEL & YU<sup>18</sup>; OMS<sup>15</sup>). Portanto, pode ser considerada um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la (STORPIRTIS & *et al.*<sup>21</sup>).

Recebido em 30/01/2008

<sup>1</sup>Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UNIC, Cuiabá, MT, Brasil;

<sup>2</sup>Professor Doutor em Educação pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Docente da Faculdade de Administração da UNIC e do Programa de Estudos Pós-Graduados em Física Ambiental da Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá;

<sup>3</sup>Professora Doutora das disciplinas de Tecnologia Farmacêutica I, II, III e IV e Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Farmácia da UNIC, Cuiabá, MT, Brasil;

\*Trabalho realizado no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá (UNIC). Fonte financiadora: Faculdade de Farmácia da UNIC.

A qualidade para medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também, legal, ético e moral. Assim, enquanto a qualidade para muitos produtos é uma questão de competitividade, no campo da saúde deve ser obrigatoriedade atendida e o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis, pode ter sérias implicações. Portanto, o processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática coordenadas em âmbito nacional pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual tem editado uma série de normas (resoluções e portarias) norteando assim, todo o processo de implementação da política de medicamentos no Brasil (GIL & *et al.*<sup>12</sup>).

Em face aos parâmetros de qualidade já elencados, a entrada de medicamentos genéricos e similares no mercado, levantou-se o questionamento se esses remédios teriam os mesmos resultados das marcas já consagradas; por isso a discussão sobre o medicamento genérico teve início em 1991 e, somente após uma longa tramitação, depois de receber várias emendas e substitutivos, a RDC nº 9.787 foi aprovada pelo Congresso Nacional em 1999. Essa resolução define o medicamento genérico como medicamento similar a um produto de referência no qual foram comprovadas a segurança, eficácia e qualidade por meio de diversos ensaios químicos e farmacológicos e, especialmente, a bioequivalência ao medicamento de referência (BRASIL<sup>5</sup>).

A hipertensão arterial é a principal doença que acomete a população adulta em todo o mundo e representa um importante problema de saúde pública em nosso país. É um importante fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se exteriorizam, predominantemente, por acometimento cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico. Além disso, estudos mostram que é responsável por 25% a 40% da etiologia multifatorial das doenças isquêmicas do coração e dos acidentes vasculares cerebrais. Essa multiplicidade de conseqüências coloca a hipertensão arterial na origem das doenças crônico-degenerativas e, portanto, a caracteriza como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (*apud* SILVA<sup>20</sup>). O tratamento medicamentoso dessa patologia é realizado através de drogas anti-hipertensivas. Atualmente, o Captopril, um anti-hipertensivo inibidor da ECA, é um dos medicamentos mais consumidos no Brasil (BARREIRO & FRAGA,<sup>3</sup>). Este fármaco constitui-se em um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, com leve odor característico de sulfeto, facilmente solúvel em água, etanol, clorofórmio e metanol. Apresenta um ponto de fusão entre 104 a 110°C e é solúvel em soluções alcalinas (WALTER<sup>22</sup>). Encontra-se comercialmente disponível na forma farmacêutica de comprimidos nas dosagens de 12,5mg, 25mg e 50mg. A forma farmacêutica comprimido apresenta uma série de vantagens para administração de medicamentos de efeitos sistêmicos, pois, possui melhor conservação e estabilidade, permite dose única exata do fármaco, exibe variação mínima de conteúdo e grande precisão na dosagem (LACHMAN & *et al.*<sup>14</sup>). Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal (KRIPALINI & *et al.*<sup>13</sup> e SINGHVI & *et al.*<sup>19</sup>) apresentando uma biodisponibilidade de 62-65% (DUCHIN & *et al.*<sup>9</sup>). O pico da concentração plasmática

observada é de aproximadamente uma hora após a administração oral (KRIPALINI & *et al.*<sup>13</sup>).

Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa, brilhante e destituída de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL & *et al.*<sup>2</sup>). A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO & *et al.*<sup>16</sup>).

O objetivo desse estudo foi a de determinar a equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril de 25mg produzidos por três fabricantes diferentes e as amostras analisadas e classificadas como medicamento similar, genérico e de referência.

## MATERIAL E MÉTODOS

### **Amostras, substâncias químicas de referência, soluções e reagentes**

Foram utilizados comprimidos de captopril de 25mg sendo:

1) medicamento similar distribuído pela Rede Básica de Saúde pelo SUS, no município de Cuiabá, Mato Grosso, produzidos pela Geolab Indústria Farmacêutica, lote nº 64171;

2) medicamento genérico produzido pela Medley S/A. Indústria Farmacêutica, lote nº 06100417;

3) medicamento de referência Capoten, produzido pela Bristol-Myers Squibb Brasil S/A. Indústria Farmacêutica, lote: 6J0078.

Como substância química de referência foi utilizado o captopril (matéria-prima) adquirido da Pharma Nostra Comercial Ltda, lote 06060956B com teor declarado de 97,4%.

Como reagentes foram utilizados etanol (Merck, grau HPLC, lote nº 1009831000), água destilada e ácido clorídrico. (Lafan Química Fina Ltda., lote nº. 5493).

## MÉTODOS

### **Determinação do Peso Médio**

Foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada marca em uma balança analítica (Gehaka, modelo-Ag 200), sendo calculados os pesos médios, desvio padrão e coeficiente de variação, tolerando-se não mais que duas unidades fora dos limites especificados; porém, nenhuma amostra deve conter peso unitário acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para comprimidos e pastilhas com peso médio de até 80,0mg e aceitando-se limites de variação até  $\pm 10,0\%$  (FB IV, v.1.1<sup>10</sup>).

### **Friabilidade**

Vinte comprimidos de cada marca foram pesados (Gehaka, modelo-Ag 200) e introduzidos em um friabi-

lômetro (Nova Ética, modelo 300). Após 100 rotações efetuadas num período de 5min (20rpm), os comprimidos foram retirados do equipamento e todo resíduo ou poeira aderida foi removida antes da nova pesagem. Dessa forma, a friabilidade foi calculada pela diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos, ou seja, em função da porcentagem do pó perdido (FB IV<sup>11</sup>).

Consideraram-se aceitáveis os comprimidos com uma perda menor que 1,5% do seu peso ou a porcentagem determinada na monografia do produto. Os comprimidos "lascados" ou que se separaram em duas camadas não foram considerados para cálculo da porcentagem de friabilidade (FB IV<sup>90</sup>).

#### Tempo de desintegração

O aparelho utilizado para o ensaio é constituído de um banho termostático, um dispositivo para imersões intermitentes e contínuas e um cesto composto de suporte de para seis tubos transparentes e vazados. Seis comprimidos de cada marca foram colocados nos tubos transparentes e em seguida foi adicionado sobre eles um disco acrílico. A cesta contendo os tubos com as respectivas amostras foi transferida para suporte do aparelho. Em seguida, a cesta foi submetida a movimentos verticais em meio líquido (água) a 37°C ± 2°C (Nova Ética modelo 301-AC) até a completa desintegração dos comprimidos. Segundo a monografia do produto testado o limite de tempo máximo para que ocorra a desintegração total de todos os comprimidos é de 30min (FB IV<sup>11</sup>).

#### Validação da metodologia analítica para determinação do captopril por meio da espectroscopia de absorção ultravioleta

Nesse estudo, foram avaliados os parâmetros de linearidade, exatidão e precisão.

#### Curva padrão

Para a construção da curva padrão, utilizou-se uma solução mãe de 0,002mg/mL de captopril em ácido clorídrico 0,1 M; a partir desta solução, foram realizadas diluições para obter soluções do fármaco nas concentrações de 8,0, 10,42, 13,85, 20,82 e 27,77µg/mL. Estas amostras foram lidas no espectro de UV (Femto 800 XI) no comprimento de onda de 212nm, utilizando uma solução HCl 0,1 M como branco (FB IV<sup>10</sup>). Com os resultados obtidos, realizou-se um gráfico relacionando as concentrações das soluções (µg/mL) e as absorvâncias obtidas.

#### Precisão e exatidão

Analisou-se a precisão e exatidão realizando intra e interensaios durante 5 dias consecutivos. Para cada análise, as soluções padrão foram medidos em triplicata e dois pontos da curva (10,42 e 20,82µg/mL) foram medidos por 5 vezes cada um.

A precisão e exatidão foram calculadas pela fórmula:

$$\text{Precisão: \% C.V.} = (\text{desvio padrão} / \text{média}) \times 100$$
$$\text{Exatidão: \% Bias} = [(\text{valor medido} - \text{valor verdadeiro}^{**}) / \text{valor verdadeiro}^{**}] \times 100$$

\*o valor medido representa a concentração obtida (mg/mL).

\*\*o valor verdadeiro representa a concentração que deveria ser obtida (mg/mL).

#### Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de conteúdo foi realizada em dez unidades de cada lote, conforme indicado na monografia para o doseamento, a menos que seja diferentemente especificado no teste de Uniformidade de Con-

teúdo (FB IV, V.1.6<sup>10</sup>). Para os comprimidos de captopril, a monografia oficial (FB IV<sup>11</sup>) sugere a quantificação unitária de três comprimidos.

Cada comprimido foi transferido para o balão volumétrico de 250mL e dissolvido em 5mL de água. Em seguida foram adicionados 120mL da solução etanol/água (1:1) e o balão foi homogeneizado por agitação em ultra-som por 15 minutos e mais 15 minutos, no agitador mecânico (0,1mg/mL); no final desta etapa, o volume do balão foi completado com o mesmo solvente. O conteúdo do balão foi homogeneizado e seu conteúdo filtrado, desprezando-se os 10mL iniciais. Coletou-se 1mL desse filtrado e transferiu-se para um balão volumétrico de 50mL, completando seu volume com a solução etanol/água (1:1) (0,002mg/mL). A solução padrão foi preparada pesando-se 0,025g da matéria prima captopril na balança analítica (Gehaka, modelo-Ag 200) e transferida para um balão volumétrico de 250mL, completando seu volume com a solução etanol/água (1:1) (0,1mg/mL). Do mesmo modo, transferiu-se 1mL para o balão volumétrico de 50mL, completando seu volume com etanol/água (1:1) (0,002mg/mL). As soluções foram submetidas às medidas de absorvâncias no espectrofotômetro (Femto, modelo 800 XI), na região UV no comprimento de onda de 212nm, utilizando a solução etanol/água (1:1) para ajuste do zero (FB IV<sup>11</sup>).

#### Dissolução e estudo do perfil de dissolução do fármaco in vitro

Esse teste foi realizado no dissolutor (Nova Ética, modelo 299) utilizando-se 6 comprimidos de captopril de cada marca por ensaio, perfazendo um total de três ensaios. Estes comprimidos foram colocados no aparato tipo cesta a uma velocidade de 50rpm. O meio receptor utilizado foi o ácido clorídrico 0,1N (900mL) a uma temperatura de 37 ± 2°C, sendo que, em tempos predeterminados (0,10,20,30 e 35min), foram coletadas alíquotas de 10mL do meio receptor e, este volume, foi repostado com meio receptor limpo logo após cada coleta. Após o tempo especificado, as amostras coletadas foram filtradas e quantificadas por meio da espectroscopia UV a 212nm (Femto 800 XI) utilizando a solução HCl 0,1M como branco. A comparação entre as porcentagens de fármaco dissolvido para cada marca de comprimido foi avaliada estatisticamente por meio da Análise de Variância (ANOVA) e teste de Tukey.

O limite de tempo especificado para que ocorresse a dissolução de não menos que 80 % da quantidade declarada dos comprimidos de Captopril, foram de 20min, conforme a Farmacopéia Brasileira IV<sup>11</sup>.

## RESULTADOS

A Tabela I mostra os resultados do ensaio de peso-médio dos comprimidos de captopril de 25mg de diferentes marcas.

TABELA I  
Variação da massa dos comprimidos de captopril de 25mg

Comprimidos	1	2	3
Massa(g)	Massa(g)	Massa(g)	Massa(g)
Média	0,1005	0,1130	0,0999
CV (%)	0,9399	1,4797	0,4338
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

n = 20 comprimidos de cada marca

**TABELA II**  
Determinação da friabilidade de comprimidos de captopril 25mg

Amostras	Perda massa (%)
1	0,27
2	2,88
3	0,13

**TABELA III**  
Determinação do tempo de desintegração de comprimidos de captopril 25mg

Amostras	Tempo de desintegração (s)
1	35
2	13
3	75

A **Tabela II e III** apresenta os resultados referentes aos parâmetros de qualidade físico-químicos para os comprimidos de captopril 25mg das três marcas diferentes

Para determinação da quantidade de fármaco contido em cada comprimido, foi necessária a validação do método analítico para doseamento do captopril, por meio da espectroscopia UV a 212nm. A curva padrão foi construída e está descrita na **Figura 1**.

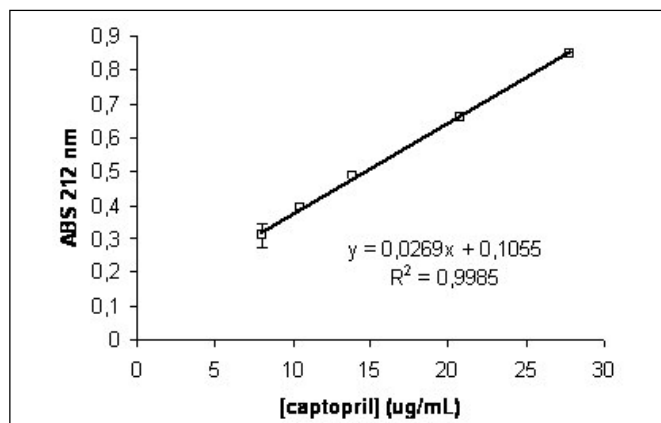


FIG. 1 - Curva padrão do captopril em ácido clorídrico 0,1 M (8- 27,77µg/mL).

As **Tabelas IV e V** apresentam os valores relativos às determinações da precisão e exatidão obtidas nos

**TABELA IV**  
Avaliação da precisão e exatidão interensaio do captopril

Concentração real (µg/mL)	Concentração obtida (µg/mL)	CV interensaio (%)	E interensaio (%)
10,42	10,6988	3,179896	2,60
20,82	20,7189	4,969517	0,48

Os resultados representam a média e o desvio padrão de 5 determinações: CV= coeficiente de variação; E= exatidão

**TABELA V**  
Avaliação da precisão e exatidão intra-ensaio do captopril

Concentração real (µg/mL)	Concentração obtida (µg/mL)	CV intra-ensaio (%)	E intra-ensaio (%)
10,42	10,8736	0,774423	4,17
20,82	19,8178	0,085769	5,05

Os resultados representam a média e o desvio padrão de 5 determinações: CV= coeficiente de variação; E= exatidão

intra e interensaios para as duas concentrações escolhidas da curva em ácido clorídrico (10,42 e 20,82µg/mL).

A **Tabela VI** demonstra os resultados dos ensaios de uniformidade de conteúdo e dissolução dos comprimidos de captopril 25mg.

**TABELA VI**  
Determinação da uniformidade de conteúdo e dissolução de comprimidos de captopril 25mg

Parâmetros	Amostras	Média (%)	Desvio-padrão	CV (%)
Uniformidade*	1	122,0	1,9109	5,6203
	2	101,5	1,2452	1,2266
	3	102,3	3,0879	3,0165
Dissolução **	1	90,35	0,0547	7,0164
	2	93,25	0,0090	1,1309
	3	98,60	0,0160	1,9081

\* n = 3 comprimidos de cada marca; \*\* n = 6 comprimidos de cada marca

Para avaliar a equivalência farmacêutica de um medicamento em relação ao medicamento de referência, é preciso verificar a qualidade desse medicamento, através dos ensaios físico-químicos realizados. Além disso, para formas farmacêuticas sólidas, comprimidos e drágeas, é essencial avaliar o seu perfil de dissolução *in vitro* (**Figura 2**).

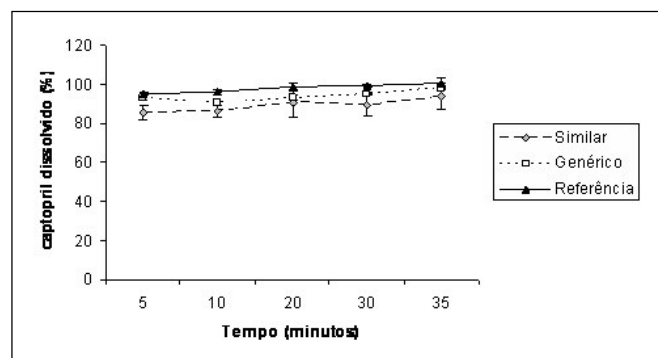


FIG. 2 - Perfil de liberação *in vitro* dos comprimidos de captopril de 25mg

## DISCUSSÃO

Nos dias atuais, fatores econômicos tornam interessante a utilização de medicamentos genéricos e similares, como alternativa aos medicamentos de referência no tratamento de doenças agudas ou crônicas, desde que ambos tenham a sua eficácia e segurança equivalente.

A Legislação Brasileira (BRASIL<sup>4</sup>) denomina que, para o medicamento ser registrado como similar ou genérico, é necessário que se comprove a equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA, conforme o guia para a realização de estudo e elaboração de relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução (BRASIL<sup>6</sup>). Porém, produtos registrados antes de 2003 têm um período de adaptação garantido, contanto que incluam os resultados dos testes de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução ao seu registro até 2014 (VALENTE<sup>23</sup>).

Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN & *et al.*<sup>14</sup>). O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações afim de, verificar se o produto está em conformidade com as especificações das farmacopéias. De acordo com a monografia oficial do produto (FB IV<sup>11</sup>), os testes sugeridos para a garantia da qualidade do produto em questão, são: determinação do peso médio, uniformidade de conteúdo, desintegração, friabilidade e dissolução.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também, na concentração de princípios ativos em cada unidade. Os comprimidos analisados das três classes (similar, genérico e referência) estão em conformidade com a monografia utilizada, apresentando um coeficiente de variação  $\leq 10\%$ .

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, ou seja, avalia-se a resistência deste à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como, a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e, o próprio manuseio pelo paciente (PEIXOTO & *et al.*<sup>16</sup>). Dentre as amostras analisadas, somente o medicamento genérico apresentou-se muito friável, pois, teve uma perda de massa acima da permitida em relação ao critério de aceitação  $\leq 1,5\%$  (FB IV<sup>10</sup>). A alta friabilidade ocasiona quebras e rachaduras durante o transporte e armazenamento, levando a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica.

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo esteja disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PEIXOTO & *et al.*<sup>16</sup>). Neste ensaio, os comprimidos testados apresentaram tempo de desintegração adequada. Segundo a Farmacopéia Brasileira IV<sup>10</sup>, o limite de tempo máximo para que ocorra a desintegração total de todos os comprimidos submetidos ao teste, é de 30 min.

A validação de um método analítico é definida como sendo um processo através do qual, estudos de laboratório são utilizados para garantir que o método em questão, atenda às exigências desejadas. De acordo com USP 23, os parâmetros de performance analítica a serem avaliados são: precisão, exatidão, seletividade, linearidade e variação, resistência e robustez (BRITAIN<sup>7</sup>). De acordo com os resultados, o método mostrou-se linear, pois, houve uma relação direta entre a concentração do fármaco e absorbância, obtendo-se um coeficiente de regressão linear de 0,9985. Segundo CAUSON<sup>8</sup>, o limite aceito para exatidão e precisão corresponde  $\leq 15\%$ . Assim sendo, a metodologia desenvolvida é precisa e exata, pois, todos os valores obtidos para as concentrações de 10,42 e 20,82mg/mL, estão abaixo do limite pré-estabelecido.

O método de determinação da uniformidade de conteúdo pode ser aplicado em todos os casos e é exigido

para todos os tipos de comprimidos revestidos ou não, sistemas transdérmicos, suspensões em recipientes em dose-única ou em cápsulas moles (FB IV<sup>10</sup>). O teste de uniformidade de doses é importante, pois possibilita avaliar se, a dosagem de princípio ativo nas formas farmacêuticas, é a mesma da indicada na fórmula. O medicamento genérico apresentou variação de concentração de fármaco dentro do limite aceitável. Porém, o medicamento de similar mostrou ter uma quantidade de fármaco acima da dose permitida e do limite de variação considerado normal. De acordo com a FARMACOPÉIA BRASILEIRA<sup>11</sup>, o limite aceitável para uniformidade de dose é 90-110% e, o comprimido em questão, apresentou um teor de 122,0%. A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada na fórmula, pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente. Além disso, segundo a ANVISA, para ser submetido ao estudo de bioequivalência, a diferença de teor entre o medicamento teste e o de referência, deve ser de, no máximo, 5,0% (BRASIL<sup>6</sup>).

A dissolução dos comprimidos está relacionada com a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Em vista disso, é imprescindível que os comprimidos sejam dissolvidos, liberando uma determinada porcentagem do princípio ativo para o meio (GIL & *et al.*<sup>12</sup>). Na avaliação da dissolução dos comprimidos, os três medicamentos analisados, encontram-se em conformidade com as especificações estabelecidas, pois, todos apresentaram porcentagens de fármaco liberadas superiores a 85%. Segundo a FB IV<sup>11</sup>, pelo menos 80% do fármaco deve ser liberado após 20min de dissolução.

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois ou mais produtos, antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alteração pós-registro (RODRIGUES & *et al.*<sup>17</sup>). Nessa comparação, avalia-se a curva como um todo, empregando o Método Modelo Independente que é uma técnica simples que emprega um fator de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis (BRASIL<sup>6</sup>). Na **Figura 2** observou-se que, todos os medicamentos submetidos ao testes, apresentaram uma rápida dissolução. Nesses casos, onde a quantidade de fármaco dissolvido a  $\geq 85\%$  em 15min, o modelo não deve ser utilizado. Assim, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em 5,10,15,20 e 30 minutos (Brasil<sup>6</sup>). A aplicação da estatística através dos testes de ANOVA e Tukey mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre homogeneidade das amostras e os perfis de dissolução dos medicamentos genéricos e similares em relação à da referência. Amidon & *et al.*<sup>1</sup> sugerem que, produtos contendo fármacos de solubilidade alta e permeabilidade alta, podem ser considerados bioequivalentes, desde que apresentem dissolução de, no mínimo, 85% do fármaco em menos de 15min. Mas, é claro que, para confirmar a bioequivalência entre os produtos, é necessário realizar testes *in vivo*.

Com base nos resultados obtidos, pode-se constatar que os comprimidos testados (similar e genérico) não podem ser considerados equivalentes farmacêuticos dos medicamentos de referência, nas condições padronizadas neste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá (UNIC/MT), pelo uso do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, do Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas e Cosméticas e, pela compra dos materiais necessários para o desenvolvimento deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P & CRISON, J.R. Theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12: 431-20, 1995.
2. ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G & ALLEN, J.R.LV. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. In: Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. 6a. ed. São Paulo: Premier, 2000. 175-250p.
3. BARREIRO, E.J & FRAGA, C.A.M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. In: Planejamento racional baseado no mecanismo de ação: fármacos inteligentes. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 83-124.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 901, de 29 de maio de 2003. *Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata*. Disponível em URL: [http:// w.w.w.anvisa.gov.br](http://w.w.w.anvisa.gov.br). [30 de junho de 2007].
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. *Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências*. Disponível em URL: [http:// w.w.w.anvisa.gov.br](http://w.w.w.anvisa.gov.br). [20 de junho de 2007].
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 310, de 01 de setembro de 2004. *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*. Disponível em URL: [http:// w.w.w.anvisa.gov.br](http://w.w.w.anvisa.gov.br). [30 de junho de 2007].
7. BRITAIN, H. Validação de métodos analíticos não cromatográficos. *Pharm Technol.* 2: 4-9, 1998.
8. CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis Viewpoint and discussion. *Journal of Chromatographic.* B, 689: 175-180, 1997.
9. DUCHIN, K.L; SINGHVI, S.M & WILLARD, D.A. Captopril Kinetics. *Clinical Pharmacol and Ther.*, 31: 452-458, 1982.
10. FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4a. ed. (FB IV). São Paulo: Atheneu, 1988, pt.1, p. V 1.1, V 1.3,V 1.3.2, V 1.4, V 1.5 e V 1.6.
11. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4a. ed. São Paulo: Atheneu, 2000, pt.2, monografias 181 e 181.1
12. GIL, E.S; ORLANDO, R.M; SERRANO, S.H.P; FISHER, D.C.H; MACHADO, S.A.S; MATIAS, R; BARA, M.T.F; CIRILO, H.N; FIGUEIREDO, G & BARBOSA, W.G. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 2a. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007.
13. KRIPALANI, K.J; MCKINSTRY, D.N & SINGHVI, S.M. Disposition of captopril in normal subject. *Clin. Pharmacol and Ther.*, 31, 452-458, 1982.
14. LACHMAN, L; LIEBERMAN, H.A & KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica v 2. In: comprimidos*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.; 2001. p. 509-97.
15. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authority*. Genebra (s.n. , 1999).
16. PEIXOTO, M.M; DE FREITAS SANTOS, A.Jr; SANTOS, C.A.A & CAETITTTÉ, E.Jr. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Infarma*, 40 (13-14): 69-73, 2005.
17. RODRIGUES, P.O; STULZER, C.A.P; FOPPA, T; CARDOSO, T.M & SILVA, M.A.S. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propanolol comercializados no mercado nacional. *Infarma* 18(3-4): 16-21, 2006.
18. SHARGEL, L & YU, A.B.C. *Applied biopharmaceuticss and pharmacokinetics*. 4th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999: 768p.
19. SINGHVI, S.M; MCKINSTRY, D.N & SHAW, J.M. Effects of food on the bioavailability of catopril in health subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 22: 135-10, 1982.
20. SILVA, J.L.L & DE SOUZA, S.L. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica versus estilo de vida docente. *Revista Eletrônica de Enfermagem [periódico on-line] 2004; 06(03)*. Disponível em [www.fen.ufg.br](http://www.fen.ufg.br). [2007 Abr 28]
21. STORPISTIR, S; MARCOLANGO, R; GASPARATTO, S.F & VILANOVA, M.C. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, 16 (9-10): 51-56, 2004.
22. WALTER, L. *The Pharmaceutical codex: principles and practice of pharmaceuticals*, 12th ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 1994.
23. VALENTE, V. Generics in Latin América: an analysis of the Brazilian experience. *J. Generic Medicines*, 4(1): 30-36, 2006.

Endereço para correspondência

Sílvia Regina Pengo Machado  
E-mail: [silviapengo@yahoo.com.br](mailto:silviapengo@yahoo.com.br)  
Faculdade de Farmácia da UNIC  
Av. Beira-Rio, 1500, Jardim Europa  
Cuiabá, Mato Grosso  
78015-480  
Tel: (0xx65)3615-1218